

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1966
ANNEE 1965

THÈSE

POUR LE

N°
17

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Albert, Simon, Meyer MASLIAH

né le 7 mai 1933 à LA GOULETTE (Tunisie)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LE PURPURA THROMBOPENIQUE
AMEGACARYOCYTAIRE CONGENITAL

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V^e

ANNEE 1965

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT
PAR

Albert, Simon, Meyer MASLIAH
né le 7 mai 1933 à LA GOULETTE (Tunisie)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LE PURPURA THROMBOPENIQUE
AMEGACARYOCYTAIRE CONGENITAL

Président : Monsieur Jean BERNARD, Professeur.

Albert Simon, Major MASSEIAN
né le 7 mai 1852 à LA GOUTTE (Toulon)
Ancien Élève de l'École de Paris



Présentée et soutenue publiquement le 7

LE JURY A REÇU LA THÈSE
Avec les honneurs

Président : M. le Docteur Jean BERNARD, Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Ohailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER.
 1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
 2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— — — — —	DOGNON (A.)
— — — — —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (G.)
— — — — —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
— — — — —	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
Biologie médicale	POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	BOURLIÈRE (F.)
Physiologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)
Radiologie médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	HUGUIER (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MILLIEZ (P.)
	LENÈGRE (J.)
	BROUET (G.)
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)
	DEBRAY (Ch.)
	MARIE (J.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEROT (M.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	DAVID (M.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GARCIN (R.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	LACOMME (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	MERGER (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)
Cliniques obstétricales	OFFRET (G.)
	AUBRY (M.)
	N...
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	BERNARD (E.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MICHAUX (L.)
	COSTE (F.)
	DECHAUME (M.)
	ROUX (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LEMAIRE (A.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	GAULTIER (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	ABOULKER (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	PADOVANI (P.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DOMART (A.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	POILLEUX (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	JUDET (R.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	COUVELAIRE (R.)
Clinique toxicologique	N...
Clinique urologique (Cochin)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	
Sémiologie médicale	
Sémiologie et clinique chirurgicales	
Sémiologie traumatique et orthopédique	
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phthisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES — AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (G.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)	Hydrologie	{ BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Anatomie pathologique . . .	{ GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.), pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYER (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Anesthésiologie	{ N. du BOUCHET (M ^{me}) KERN (E.) VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses . . .	{ DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Maladies métaboliques . . .	{ ANTOINE (B.) GROSNIER (J.) RICHEL (G.) SEBAOUN (J.)
Biochimie médicale	{ BAULIEU El. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUI (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)	Médecine légale	{ BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports . . .	PLAS (F.)	Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Biologie médicale	{ BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.	Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Carcinologie	{ BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Neuro-Psychiatrie	{ CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBoullet (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)		
Dermato-Syphiligraphie . . .	{ CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINÉ (R.)		{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (M ^{me} C.) THOYER-ROZAT (J.)
Electro-Radiologie	{ HEITZ (F.) m. conf. LEDoux-LEBARD (B.)	Obstétrique	
Embryologie	ROUX (Ch.)	Ophthalmologie	{ AUVERT (M ^{me} B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (M ^{me} M.) SARAUX (H.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Orthopédie	{ DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)	Oto-rhino-Laryngologie . . .	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
		Parasitologie	{ GOLVAN (Y.) HO THSANG (M ^{lle}) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale . . .	BARGAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph.)
	GERBONNET (G.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DAUTRY (P.)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M.)
	GARNIER (H.)
	GAUDART-d'ALLAINES
	(Cl. de)
	GERMAIN (A.)
	LATASTE (J.)
	LOYGUE (J.)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M.)
Pathologie exotique. . . .	NATALI (J.)
	PELLERIN (D.)
Pathologie expérimentale . . .	PERROTIN (J.)
	PREMONT (M.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
	VAYSSE (J.)
	SCHNEIDER (J.)
	BERTHAUX (P.)
	COTTENOT (Fr.)
	LEPER (J.) Pr. s. ch.
	MAURICE (J.)
Pathologie médicale. . . .	MIKOL (Cl.)
	PAUPE (J.-R.)
	ACAR (J.)
	AUQUIER (L.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BEAUMONT (J.-L.)
	BERNIER (J.-J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CANIVET (J.)
	CARLOTTI (J.)
	CATINAT (J.)
	CHRÉTIEN (J.)
	CLOAREC (M.)
	COBLENTZ (B.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	DEBRAY (J.)
	ÉTIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J.)
	FRITEL (D.)
	FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
	GRIVAUX (M.)
	HAZARD (J.)
	HENNEQUET (A.)
	HIMBERT (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAGRUE (G.)
	LESOBRE (R.)
	LEVEQUE (B.)
	MACREZ (C.)
	MOREAU (L.)
	NENNA (A.)
	NICK (J.)
	POULET (J.)
	ROYER (P.)
	TCHERDAKOFF (Ph.)
	THIBAUT (Ph.)
	TOURNEUR (R.)
	VILLIAUMEY (J.)
	WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture. . .	ALAGILLE (D.)
	ALISON (J.)
	CANLORBE (P.)
	GORIN (R.)
	LAFOURCADE (J.)
	LEPERCQ (G.)
	LESTRADET (H.)
	MALLET (R.)
	MANDE (K.)
	MINKOWSKY (A.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	REY (J.)
Pharmacologie.	RIBIERRE (M.)
	ROSSIER (A.)
Physiologie	VIALATTE (J.)
	BOISSIER (J.)
Physiologie	LECHAT (P.)
	BARRES (G.)
Physiologie	DURAND (J.)
	GIRARD (Fr.) m. conf.
Physiologie	HUGELIN (A.)
	LAURENT (D.)
Physiologie	SCHERRER (J.)
	pr. s. ch.
Physiologie	VASSEUR (B.)
	CHANTEUR (J.)
Physiologie	OURSAGET (J.)
	GREMY (F.) m. conf.
Physiologie	MILHAUD (G.)
	PAGÈS (J.-Cl.)
Physiologie	PELLERIN (P.)
	ROUCAYROL (J.-C.)
Physiologie	pr. s. ch.
	TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie. . . .	DEGROIX (G.)
	ISRAEL (L.)
Pneumo phtisiologie. . . .	MEYER (A.)
	RENAULT (P.)
Pneumo phtisiologie. . . .	SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile. . . .	DENIKER (P.)
	DUCHE (D.)
Psychiatrie infantile. . . .	FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale. . . .	DUBOST (J.)
	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale. . . .	MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie.	CAUHEPE (J.)
	GERNEA (P.)
Stomatologie.	CNAPUT (M ^{me} A.)
	m. c. agr.
Stomatologie.	GREPY (Cl.)
	FLEURY (R.)
Stomatologie.	GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	FOUET (P.)
Thérapeutique	LABET (R.)
	MARGE (J.)
Urologie.	AUVERT (J.)
	MOULONGUET (A.)
Urologie.	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533912_0027

4 MA MERE

A Monsieur le Professeur J. BERNARD

Professeur de clinique des maladies du sang

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. ROSSIER

Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

En témoignage de reconnaissance.

En remerciement pour l'enseignement reçu
dans son service.

A Monsieur le Docteur R. CALDERA

Qui nous a constamment aidé au cours de
l'élaboration et de la rédaction de ce
travail.

Qu'il trouve ici l'expression de toute
notre reconnaissance.

Au Docteur J. BADOUAL

Qui a bien voulu relire notre manuscrit
et nous guider de ses conseils.

A mes maîtres d'Externat,

Monsieur le Professeur Agrégé J.B. BOUVIER

Monsieur le Professeur Agrégé H. BOUR

Monsieur le Professeur R. MOREAU

Madame le Docteur J. AUBRY

Monsieur le Professeur Agrégé R. JOSEPH (in memoriam)

A mes autres maîtres au cours de mon Externat

Madame le Docteur ROBERT

Monsieur le Docteur J.C. JOB

Monsieur le Docteur M. RIBIERRE

Monsieur le Docteur COUDER

P L A N

INTRODUCTION

HISTORIQUE

OBSERVATION

TABLEAU CLINIQUE ET BIOLOGIQUE D'APRES 32 OBSERVATIONS

Les malformations

Le début des signes

Les signes hémorragiques

Les organes hématopoïétiques

L'état général

Les signes hématologiques

- La thrombopénie
- L'hypoplasie mégacaryocytaire
- Les modifications érythrocytaires
- Les leucocytes

Evolution et pronostic

Traitement

Anatomie pathologique

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

ETIOLOGIE

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Observations de purpura amegacaryocytaire congénital
- 2 - Autres références.

INTRODUCTION

Parmi les nombreuses formes de purpura thrombopénique néonatal il en est une qui se distingue par deux caractères remarquables. D'une part, l'atteinte médullaire isolée de la lignée mégacaryocytaire se traduit par l'absence ou la très grande rareté des mégacaryocytes dans la moelle osseuse, alors que les autres lignées ne sont pas hypoplasiques. D'autre part, la coexistence très fréquente de malformations, notamment aplasie complète bilatérale des radius ou malformations cardiaques, suggère un début intra-utérin de l'atteinte hématologique. Ces deux caractères permettent de délimiter le syndrome de Thrombopénie amégacaryocytaire congénitale (que nous désignerons par les lettres T.A.C.), qui prend place parmi les hypoplasies médullaires congénitales dissociées.

Il s'agit d'un syndrome rare, puisque, depuis le cas princeps de Greenwald et Sherman en 1929, il n'en a été publié qu'une trentaine d'observations. De plus c'est au cours des dix dernières années que la majorité des observations ont été rapportées.

En 1965, à l'occasion d'un nouveau cas étudié dans son service à l'Hôpital St Vincent de Paul, le Pr Ag. ROSSIER nous proposait le sujet de cette thèse et nous communiquait le dossier de son petit malade, qu'il nous a été possible d'observer jusqu'à l'âge actuel de 14 mois.

Après un bref historique nous décrirons cette nouvelle observation et nous essayerons ensuite, à la lumière des 31 observations que nous avons

pu réunir (auxquelles s'ajoute la notre) *, d'esquisser une description du syndrome de Thrombopénie amégacaryocytaire congénitale.

* A ces 32 observations il faut ajouter deux nouveaux cas observés à l'occasion de la grande pandémie de rubéole qui a sévi aux Etats-Unis en 1964. Ayant eu connaissance tardivement de ces nouveaux cas, nous n'avons pas pu les inclure dans notre analyse. Nous ferons simplement mention de la publication de Plotkin aux chapitres "Historique" et "Etiologie".

HISTORIQUE

En 1929, Greenwald et Sherman rapportent une observation de purpura thrombocytopénique survenu chez un garçon, six jours après la naissance. A l'hypoplasie mégacaryocytaire s'associent des malformations cardiaques et des anomalies thymiques : les auteurs en déduisent l'origine congénitale de l'insuffisance mégacaryocytaire. Ils évoquent les observations décrites par Glanzmann sous le nom de Thrombasthénie héréditaire (1919), envisagent également pour l'amégacaryocytose la possibilité d'une origine constitutionnelle, mais n'osent cependant pas l'affirmer.

En 1948, R.F. Landolt individualise la Thrombopénie hypoplastique congénitale et en rapporte une observation chez une fillette prématurée âgée de 1 jour, atteinte de malformations : fissure palatine et rein en fer à cheval.

En 1951, W.G. Bernhard décrit plusieurs cas de "Leucémie congénitale". L'un d'entre eux présente une absence bilatérale des radius et une dextrocardie et ne présente pas d'envahissement leucémique des organes. Il s'agissait certainement du 1er cas de T.A.C. avec aplasie radiale, car l'on sait maintenant la fréquence des réactions leucémoïdes au cours des T.A.C.

A partir des années cinquante, les cas rapportés sont plus nombreux.

En 1955, dans leur traité : "The hemorrhagic disorders", M. Stéfanini

et W. Dameshek rapportent brièvement un nouveau cas avec aplasie radiale bilatérale et luxation de la hanche. Une splénectomie effectuée vers la fin de la première année de vie fut suivie d'une amélioration considérable puisqu'à l'âge de 2 ans la petite malade avait un nombre de plaquettes normal (350.000/mm³). Malheureusement ce succès thérapeutique est resté isolé : la splénectomie pratiquée dans d'autres cas de T.A.C. se solda par un échec.

En 1956, sept nouveaux cas sont décrits. H. Gross rapporte 4 cas avec absence de radius. Deux faits nouveaux sont mis en lumière : la maladie peut être familiale, puisque dans la publication de Gross un frère et une soeur sont atteints. Deuxième fait important : les sujets touchés par la maladie peuvent parvenir à l'âge adulte malgré la persistance des anomalies hématologiques.

La même année J. Bernard décrit la première observation française qu'il distingue nettement de l'anémie de Fanconi et place parmi les cytopénies hypoplasiques congénitales dissociées au même titre que la neutropénie congénitale. Ceci avec d'autant plus de raison que son observation ne comportait pas de malformation, de même que celle de Veslot, dont l'évolution fut pourtant également mortelle.

L'étude de A.D. Bell confirme l'effet seulement transitoire des transfusions de plaquettes, tandis que la splénectomie se révèle incapable d'apporter la moindre rémission lorsque l'amégacaryocytose est complète dans la moëlle osseuse à des examens répétés.

A mesure que de nouvelles observations sont publiées, l'aplasie radiale se révèle être la plus fréquente des malformations rencontrées dans les thrombopénies amégacaryocytaires congénitales. J.L. Emery (1957) la montre associée à des malformations cardiaques (cas 1) ou osseuses mineures (doigts, maxillaire inférieur, cas 2), tandis que B.S. Chappell (1958) la retrouve dans la famille de son petit patient en l'absence de toute anomalie hématologique (chez une soeur et chez un cousin germain du côté paternel).

Les deux cas rapportés par R. Zetterström (1958), l'un avec aplasie radiale, l'autre avec hydronéphrose et coarctation aortique, se distinguent

par l'existence d'une microsphérocytose et d'une hémolyse des globules rouges.

L'observation de S.L. Rubin (1959) est l'une des premières à mettre en évidence une hyperleucocytose considérable (à 141.000/mm³ avec prédominance des granulocytes (77 %) et présence de cellules jeunes (myélocytes : 13 %, métamyélocytes 4 %).

E, 1959 également S. Shaw rapporte deux nouveaux cas familiaux touchant un frère et une soeur avec agénésie radiale. Le premier de ces cas n'est autre que celui déjà décrit en 1957 par A.D. Bell et coll., mais en 1959 les auteurs nous apprennent qu'un frère est né, 2 ans après, porteur de la même maladie et des mêmes malformations.

En 1960, K. Hugh-Jones parmi 4 nouvelles observations signale pour l'une d'entre elles la survenue d'une rubéole maternelle à la 8ème semaine de la gestation. L'enfant est porteur d'une cataracte et d'une malformation cardiaque. Les deux cas familiaux (frère et soeur) décrits par le même auteur ne sont porteurs d'aucune malformation. Chez la fille, née 3 ans 1/2 après le garçon, on a mis en évidence à 2 examens la présence d'anticorps antiplaquettes, tandis que chez la mère aucun thrombo-anticorps ne fut décelé. Nous avons conservé ces deux cas, en émettant cependant quelque réserve sur le diagnostic de T.A.C. (il pourrait s'agir de thrombopénies de cause "immunologique").

La même année, L.R. Nilsson relate deux cas avec agénésie radiale, mais dont l'atteinte hématologique est modérée et l'évolution à première vue favorable. Dans ces deux observations le nombre de mégacaryocytes est normal ou simplement réduit, comme s'il existait des formes de transition entre les agénésies radiales isolées et celles qui s'accompagnent d'une atteinte mégacaryocytaire sévère.

O. Tönz (1960) publie une observation très détaillée où l'évolution de la cytologie sanguine est soigneusement étudiée. Il met en évidence le rôle d'infections surajoutées plus ou moins patentées dans l'aggravation du pronostic.

En 1962, D. Korn publie un nouveau cas imputable à une rubéole maternelle, sans malformation, mais d'évolution rapidement mortelle, et fait une revue des cas publiés.

En 1963, Bernheim (M.), dans la revue "Pédiatrie", rapporte trois nouveaux cas et fait également une revue générale de la littérature. Pour la première fois deux des cas décrits sont des jumeaux, mais des jumeaux dizygotes (fille et garçon), dépourvus par ailleurs de malformations.

Enfin ces dernières années sont publiées d'autres observations de T.A.C. avec rubéole maternelle au cours des premiers mois de la gestation. T. Berge (1963) émet l'hypothèse qu'il pourrait exister au moins deux étiologies différentes de T.A.C. :

- les unes avec malformations cardiaques et cataracte, dues à une embryopathie rubéolique.

- les autres avec aplasie radiale, pourraient être imputées à une tare génétique.

L'observation de J. Balmès (1964), rapportée dans une série de purpuras thrombopéniques du nouveau-né, semble en tout cas confirmer le rôle de la rubéole et l'absence d'agénésie radiale lorsque cette étiologie est en cause.

Enfin, récemment (1965), S.B. Korones et coll. ; et S.A. Plotkin et coll. ont observé aux Etats-Unis à la suite de la récente épidémie de rubéole de nombreux cas d'embryopathie avec thrombopénie. Dans deux des cas rapportés (S.A. Plotkin), il n'y avait pas de mégacaryocyte dans la moëlle osseuse. La recherche du virus rubéolique effectuée à la naissance ou dans les jours suivants a été positive.

OBSERVATION

Alain B., né le 28 août 1964, entre dans le service du Pr Ag. Rossier le 6 octobre 1964, à l'âge de 6 semaines, pour anomalies de la formule sanguine et malformations squelettiques.

Il a une soeur née d'un autre père, plus âgée que lui d'environ 13 mois et en bonne santé apparente. La mère a eu une deuxième grossesse difficile : à 3 mois 1/2 est survenu un épisode fébrile de quatre jours, puis à partir du 6ème mois des vomissements avec asthénie et anorexie. Elle a absorbé des médicaments qu'on ne peut préciser et a subi des injections mensuelles d'Extencilline comme prophylaxie de maladie de Bouillaud. Elle avait 21 ans à la naissance d'Alain.

Parmi les autres antécédents familiaux notons que le père est inconnu, qu'il existe du côté de la mère une nombreuse famille (six frères et quatre soeurs) dont aucun membre ne paraît atteint d'une affection proche de celle de notre petit malade, sauf un frère de la mère qui a une main bote unilatérale avec un léger degré de raccourcissement du radius, une petite taille 1,47 m, mais aucun trouble hématologique. On ne note ni malformation ni trouble hémorragique chez les grands parents maternels.

Alain B. est né à terme par le siège. Il a crié après désobstruction et n'a pas été cyanosé. A son entrée il attire d'emblée l'attention par un certain nombre de malformations dont la plus caractéristique est la main bote

bilatérale, totalement fléchie sur un avant-bras raccourci, aspect habituel de l'aplasie bilatérale des radius que confirme la radiographie. Elle montre également un raccourcissement des 2èmes phalanges des index et des auriculaires avec incurvation de ces derniers. Le bras droit présente une déformation liée à une fracture néonatale de l'humérus. Il s'y associe une absence de relief des épaules tant par défaut de développement des omoplates que par hypoplasie musculaire avec défaut des mouvements de l'épaule.

Aux membres inférieurs existe une malformation des genoux avec limitation des mouvements de flexion-extension et saillie des condyles fémoraux externes surtout à gauche. Il n'y a pas de malformation des hanches ni des pieds.

La face enfin est assez particulière : implantation basse des oreilles qui sont mal ourlées, ensellure nasale marquée, asymétrie du maxillaire inférieur avec léger rétrognathisme. Le crâne est normal.

Les examens cliniques et radiologiques montrent l'absence d'anomalie cardiaque et rénale. Le niveau de développement psycho-moteur paraît normal.

A ce syndrome morphologique s'associe un syndrome hématologique.

Au cours du premier mois, notamment à la maternité on ne note pas d'hémorragie évidente. A la fin du 1er mois on remarque à la crèche la pâleur de l'enfant et on pratique le 6 octobre 1964, au 39ème jour de vie, une numération sanguine. On note alors :

- la thrombopénie: plaquettes rarissimes presque inexistantes sur les lames

- une anémie importante :

G.R. : 2.630.000/mm³ ; Hb 50 % : V.G. 0,94

Anisocytose, poikilocytose

Réticulocytes : 2 % des G.R.

Normoblastes : 4 pour 100 leucocytes

- une leucogranulocytose avec quelques éléments jeunes

G.B. : 47.000/mm³

Métamyélocytes	neutro	: 20
	éosino	: 0,5
Myélocytes	neutro	: 16,5
	éosino	: 1
Promyélocytes		: 4
Myéloblastes		: 2,5

Série rouge pauvre : 8,5 % avec

Normoblastes acidophiles	: 5,5
polychromes	: 2
basophiles	: 1
Proérythroblastes	: 0

Leucocytes hyalins

Monocytes : 1 %
Lymphocytes : 13

Absence de mégacaryocyte sur les frottis

A l'âge de 45 jours, le 12 octobre, le médullogramme est le suivant :

- moëlle riche
- très rares mégacaryocytes de petite taille et non mûrs
- série granulocytaire : 62 %/o, équilibrée
- série rouge : 14 %/o, pauvre en normoblastes jeunes

A cette date, on pourrait évoquer le possibilité d'une aplasie associée de la lignée rouge. En fait même chez le nouveau-né normal le taux des normoblastes dans la moelle osseuse tombe à 10 % environ vers le 8ème jour et demeure à ce taux jusqu'au 3ème mois, où il remonte à 25 ou 30 %, évolution qui s'est normalement déroulée chez Alain B.

D'autres examens hématologiques sont effectués :

La résistance osmotique des G.R. est normale

- hémolyse initiale : 5,5 p. 1000
totale : 3,5 p. 1000

La recherche des anticorps est négative (15 oct. 1964, Pr Ag Dausset)

- Hématies : iso-anticorps : négatif
Coombs direct : négatif
Agglutination à 37° en milieu albumineux des
hématies du malade traitées par un enzyme : négatif
- Tests sériques : agglutination à 37° des hématies étrangères
traitées par un enzyme : négative
Agglutinines froides complètes : négative
- Thrombo-agglutinines : chaudes : négative
froides ; négative

On effectue également : (Janv. 1965)

- Test de falciformation : négatif
- Electrophorèse de l'hémoglobine
taux d'Hb foetale : 0,5 %
taux d'Hb A et A2 : normaux
- Electrophorèse sérique sensiblement normale pour l'âge
Protides : 58 g/l
Albumine : 59 %
Globulines : α_1 : 4% ; α_2 : 14 %
 β : 11% γ : 12 %

La recherche des cellules à inclusion cytomégaly est négative.

Le caryotype est normal : 44 A + XY (Dr de Grouchy).

L'étude de la durée de vie des plaquettes étrangères marquées au Cr 51 et transfusées montre un raccourcissement : 3 jours au lieu de 8 à 11, avec séquestration hépatosplénique (Dr Najean).

En résumé, il s'agit d'un enfant de six semaines atteint de purpura thrombopénique hypoplastique avec aplasie bilatérale des radius.

L'évolution pendant les mois suivants est caractérisée par :

- des poussées de purpura pétéchial, irrégulièrement espacées dans le temps et atteignant surtout le cou et le tronc. Il n'y a pas d'hémorragie muqueuse et viscérale, on ne note qu'une fois quelques filets de sang dans les selles ;

- surtout des épisodes de diarrhée et vomissements avec déshydratation aiguë sévère nécessitant des perfusions multiples si bien qu'à deux mois l'enfant ne pèse que 3,200 kg pour 46 cm de taille contre 3,300 kg à la naissance.

L'évolution des signes hématologiques peut être suivie sur les tables 1 et 2.

Le traitement à la Prednisone à la dose de 7 mg (soit 2 mg/kg) est institué le 45ème jour et poursuivi pendant 1 mois environ à cette dose, puis à la dose de 5 mg pendant encore 20 jours. On l'arrête définitivement le 3 décembre, l'enfant âgé de 3 mois 7 jours, par suite d'un nouvel épisode de diarrhée (muguet et proteus dans les selles) et de déshydratation avec poussées de leucogranulocytose : Leucocytes : 47.900/mm³, avec 69 % de granulocytes (28 nov.). Pendant cette même période (2ème, 3ème et 4ème mois) l'enfant aura également reçu cinq transfusions de sang et une injection de gamma globuline, ainsi qu'un traitement antibiotique, antifongique (Nystatine) et symptomatique des troubles digestifs).

Cette période difficile est marquée par des poussées de leucocytose et de granulocytose surtout nettes au moment des poussées diarrhéiques (39.000, 47.900 GB/mm³), par une anémie persistante autour de 3 millions de G.R. jusque vers le milieu du 3ème mois. A 2 mois 1/2 on assiste à la transformation de la série rouge : dans la moëlle apparait une poussée érythroblastique à 34,5 % ; dans le sang l'anémie se répare : à 3 mois les hématies sont à 4.690.000 mm³. Dès lors la lignée rouge sera stabilisée, mais les plaquettes resteront toujours en petit nombre dans le sang : 10 à 20.000/mm³ ; dans la moëlle les mégacaryocytes sont ou absents ou très peu nombreux.

Vers le début du 4ème mois, après deux nouvelles perfusions du sang, début du traitement par noréthendrolone un mois sur deux (5 mg/24 h), arrêt de la prednisone, l'amélioration est générale : la courbe de poids devient ascendante, le chiffre des globules rouges reste le plus souvent au-dessus de 4 millions la diarrhée s'atténue et disparaît, la leucogranulocytose reste modérée (sauf une poussée à 33.000 G.B. en janvier). Mais les plaquettes atteignent rarement 70.000 à 80.000/mm³ et retombent fréquemment à 15.000 et 20.000. On ne peut d'ailleurs qu'être frappé par le con-

traste entre l'importance de la thrombocytopénie et l'absence d'hémorragie muqueuse et viscérale.

Il est d'ailleurs impossible d'attribuer cette stabilisation à un effet direct des médications sur la thrombocytopoièse médullaire : la réhydratation, la lutte contre l'infection, les transfusions de sang ont probablement permis de passer un cap dangereux, permettant au petit malade de parvenir à un âge où les troubles sanguins ont tendance à s'améliorer, souvent même sans traitement.

En résumé, après 11 mois d'évolution l'atteinte de la lignée rouge a disparu, la thrombocytopénie et l'hypoplasie mégacaryocytaire persistent inchangées et l'état de l'enfant s'est considérablement amélioré. A 1 an l'enfant pèse 9,660 kg et mesure 70 cm. Son développement psychique est normal.

FORMULE LEUCOCYTAIRE

DATES	Hématies par m/m ³	Hémoglobine g./lit. %	Valeur globul.	Réticulocytes pour 100 hématies	Plaquettes par m/m ³	Leucocytes par m/m ³	Granulocytes			Lymphocytes	Monocytes	Éléments anormaux
							Neutr.	bas.	éos.			
6-X-64	2.670.000	50 %	0,94		très rares	47.000	41	1	6	21	18	
15-X-64	3.800.000	70 %	0,92	2,5	10.000	25.500	60	0	1	22	14	
10-XI-64	2.700.000	61 %	1,12	1,3	41.000	25.200	50,5	1,5	3	23	17	
4-XII-64	4.950.000	92 %	0,93		20.000	16.000	64	1		21	14	13 - 1 - 65 Myélo : 3
15-XII-64	4.450.000	80 %	0,90		70.000	17.500	48	3	3	29	11	Méta : 9 Plasmo : 1
13-I-65	4.100.000	65 %	0,79		60.000	24.000	38	1	19	18	9	Cell.hyperbaso : 2 Erythrobl. : 2
21-I-65	3.400.000	68 %	1		70.000	17.400	30	2	13	26	22	21-I-65 Myélo : 2 Méta : 5
16-I-65	3.950.000	67 %	0,84		20.000	16.500	50		2	24	20	16-I-65 Méta : 3 Plasmo : 2
10-I-II-65	4.280.000	72 %	0,83		50.000	9.800	36	1	15	32	16	
31-I-II-65	4.500.000	72 %	0,80		80.000	18.500	44	2	4	34	15	
20-IV-65	4.050.000	68 %	0,83		15.000	17.000	50	1	13	19	17	
14-VII-I-65	4.700.000	70 %	0,74		50.000	16.000	48	1	11	28	11	Plasmocytes : 1
27-IX-65	4.300.000	75 %	0,89		40.000	14.000	47	3	10	34	6	

TABEAU 1

MYELOGRAMMES	% 9-X-64	% 12-X-64	% 12-XI-64	% 30-XI-64	% 19-XII-64	% 26-I-65
MEGACARYOCYTES	0 Moelle diluée	Très rares Moelle riche	Qques M. + nombreux	Qques Méga- caryocytes	Qques M. peu abon- dants	Très rares Moelle riche
GRANULOCYTES (total)	<u>77,5</u>	<u>62</u>	<u>57</u>	<u>60</u>	<u>79</u>	<u>69,5</u>
Myéloblastes	2,5	2	2	2	1,5	4
Promyélocytes	4	3	3	2	3	7
Myélocytes neutro	16,5	8,5	8,5	11,5	10	18
éosino	1	0,5	0	1	1,5	0,5
Métamyélocytes neutro	20	24,5	11,5	19,5	36,5	19
éosino	0,5	1	1	2	1,5	2
Polynucléaires neutro	28,5	19,5	28	19,5	23	17,5
éosino	4,5	2,5	3	1,5	1,5	1
baso				0,5	0,5	0,5
LIGNEE ROUGE (total)	<u>8,5</u>	<u>14</u>	<u>34,5</u>	<u>24</u>	<u>13,5</u>	<u>16,5</u>
Proérythroblastes	1	0,5	2	1	0	0,5
Normoblastes baso	1	0,5	4,5	2	1,5	0,5
polychromatophiles	2	3,5	14	6,5	6	7
acidophiles	5,5	9,5	14	14,5	6	8,5
LYMPHOCYTES	<u>13</u>	<u>24</u>	<u>7</u>	<u>14,5</u>	<u>7</u>	<u>13</u>
Lymphoblastes						0,5
MONOCYTES	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1,5</u>	<u>1,5</u>	<u>0,5</u>	<u>0,5</u>

TABLEAU 11

TABEAU CLINIQUE D'APRES 32 OBSERVATIONS

(31 publiées auxquelles s'ajoute notre observation actuelle)

Le tableau de la maladie groupe des malformations, le plus souvent, évidentes, mais qu'il faut aussi parfois rechercher (reins, cœur) et un purpura thrombopénique dont les examens de la moëlle osseuse montreront l'origine hypoplasique.

LES MALFORMATIONS

Présentes à la naissance, ne sont pas constantes, mais très fréquentes (25 cas sur 32).

Elles peuvent toucher le squelette, le cœur, les cristallins, les reins, les organes génitaux externes.

On est cependant frappé par la très grande fréquence (18 cas sur 32) de l'aplasie radiale, bilatérale dans la plupart des cas, unilatérale droite dans un cas (Nilsson).

Très souvent, cette agénésie radiale complète est la seule malformation (9 cas). Dans les autres on observe associés :

1.- D'autres malformations osseuses

- aplasie cubitale (Shaw ; Chappell ; Rubin)
- aplasie du 1er métacarpien et du pouce droit (Nilsson)
- brièveté de certaines phalanges (notre cas)
- hypoplasie de l'omoplate (notre cas)

- luxation de la hanche (Stéfanini)
- anomalies épiphysaires du tibia (Chappell)
- pied varus équin (Shaw)
- orteils rudimentaires (Emery cas 2)
- spina bifida cervical (Shaw)
- oreilles bas implantées (Emery cas 2 et notre cas)
- ensellure nasale accentuée (notre cas)
- micrognathie (Emery cas 2)

2 - Des malformations cardiaques

- dextrocardie (Bernhard)
- C.I.V. avec transposition aortique et sténose pulmonaire (Emery cas 2)

3 - Un cas de malformation génitale

- Transposition du scrotum en avant du pénis (Chappell)

En l'absence d'agénésie radiale on observe les associations suivantes :

- grave malformation cardiaque (C.I.V. et C.I.A. + communication aorto pulmonaire) (Greenwald)
- fissure palatine, rein en fer à cheval (Landolt)
- malformation cardiaque (coarctation aortique) et hydronéphrose droite (Zetterström cas 2)
- malformation cardiaque, cataracte et hypospadias (Hugh-Jones)
- coarctation aortique, cataracte (Berge)
- malformation cardiaque (C.I.A. + canal artériel) et cataracte bilatérale (Balmes).

EN RESUME, lorsque l'agénésie radiale existe, elle est soit isolée (9 cas), soit associée à d'autres anomalies (9 cas) portant alors le plus souvent sur le squelette (cubitus, doigts, omoplate, hanche etc...), rarement sur le coeur (2 fois). Au contraire, lorsque l'agénésie est absente, il existe peu d'anomalies osseuses (une fissure palatine), les malformations cardiaques et la cataracte sont au premier rang des anomalies.

Enfin il existe des cas sans malformation (7 sur 32) : trois cas isolés (J. Bernard 1956 ; Veslot 1956 ; Korn 1962), un frère et une soeur (Hugh-Jones 1960), enfin les deux jumeaux dizygotes de M. Bernheim (1963). Il faut remarquer qu'en l'absence de malformation il est difficile de porter le diagnostic de T.A.C., surtout si l'évolution est rapidement favorable. L'un des cas rapportés par Hugh-Jones (H. Andréa) marqua une amélioration sensible dès le 15ème jour, avec un nombre de plaquettes à 375.000 se maintenant ensuite élevé. Les cas semblables sont difficiles à intégrer dans le cadre des T.A.C. : faut-il les rejeter du fait que l'hypoplasie mégacaryocytaire a été modérée et transitoire, ou faut-il admettre qu'il existe des formes frustes du syndrome ?

Que les malformations soient présentes ou non, le tableau hémato-logique de l'affection est celui réalisé habituellement par les purpuras thrombopéniques.

LE DEBUT DES SIGNES HEMORRAGIQUES

Est généralement précoce : souvent dans les premières heures qui suivent la naissance ou dans les premiers jours. Plus rarement au bout de quelques semaines ou de quelques mois.

Exceptionnellement les signes hémorragiques peuvent se révéler non pas dans les mois mais dans les années qui suivent. Dans un cas de Nilsson (enfant B.L.) avec aplasie des radius l'enfant est hospitalisé à l'âge de 2 ans pour intervention réparatrice des malformations. On remarque alors quelques pétéchie et une tendance aux ecchymoses depuis la naissance, la numération des plaquettes les montre abaissées à 14.000/mm³. On surseoit à l'intervention qui n'est pratiquée qu'à l'âge de 3 ans en deux temps sans aucune complication hémorragique. Ce n'est qu'à l'âge de 4 ans, au décours de l'intervention du côté droit que surviennent de véritables complications hémorragiques : pétéchie, puis 3 jours après épistaxis, hématomèse, choc avec 9000 plaquettes par mm³; C'est dire que le début clinique de la maladie peut être différé et survenir au cours de la 2ème enfance sous l'influence d'une cause déclenchante (ici traumatisme chirurgical, mais peut-être aussi infection ou autre cause). Il serait donc utile devant toute anomalie des membres supérieurs portant sur le rayon radial

et devant toute malformation cardiaque, de pratiquer une numération formule sanguine avec numération plaquettaire, afin de déceler d'éventuelles formes frustes ou à traduction purement biologique, à préciser si besoin par le myélogramme.

LES SIGNES HEMORRAGIQUES

Sont d'intensité variable.

Le purpura cutané, ecchymotique et pétéchial, est pratiquement constant à un moment ou l'autre de la maladie. Dans plus de la moitié des cas c'est le purpura cutané qui ouvre la scène. Dans d'autres cas les hémorragies muqueuses apparaissent en premier. Il est rare alors que les signes cutanés ne surviennent pas dans les jours qui suivent, complétant le tableau. Le méléna est un des signes les plus fréquents, il peut être évident ou infra-clinique et dans ces derniers cas c'est la pâleur qui attire l'attention : une numération plaquettaire s'impose devant toute anémie du nourrisson. Des hématuries, des vomissements sanglants peuvent survenir, notamment dans les premiers jours de la vie. Parfois c'est une hémorragie intestinale de sang rouge, ou bien, vers le 3ème, 4ème jour chez la fille, une accentuation de la crise génitale physiologique sous forme d'hémorragie vaginale abondante. Au cours de l'évolution peuvent survenir hématuries, hématomes aux points de pique, épistaxis, hémorragies ombilicales ou conjonctivales.

Nous verrons au cours de l'évolution que les hémorragies cérébro-méningées et viscérales sont la cause la plus fréquente de la mort chez ces enfants, quand celle-ci n'est pas due à la gravité de la cardiopathie congénitale.

Cependant, avec une fréquence non négligeable, le purpura cutané, le plus souvent pétéchial, peut être le seul signe. C'était le cas chez notre petit malade, mais la recherche du sang dans les selles était positive. Dans le premier cas de Gross, porteur d'aplasie radiale bilatérale, après les signes hémorragiques des premières semaines, la malade n'en a plus présenté : pourtant à 19 ans, âge où s'arrête l'observation, la thrombopénie et l'amégacaryocytose persistaient, cliniquement latentes

(à 19 ans : 18.000 plaquettes par mm³ et absence totale de mégacaryocyte sur un frottis médullaire !)

Dans un cas de Nilsson (Enfant B.S.), également porteur d'aplasie radiale, il n'y avait ni hémorragie, ni purpura cutané, ni pâleur, mais les plaquettes étaient nettement abaissées (53.000/mm³). L'évolution a été favorable et les mégacaryocytes présents et d'aspect normal à l'âge de 1 an. Cependant cet enfant n'a été suivi que jusqu'à cet âge.

LES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

Sont généralement normaux à l'examen clinique.

Les ganglions lymphatiques sont indemnes. Dans le cas de W.G. Bernhard (1951), décrit comme leucémie congénitale (cf Historique), les ganglions cervicaux et médiastinaux étaient augmentés de volume.

La rate est le plus souvent normale. Certaines observations mentionnent une splénomégalie modérée transitoire au début ou en fin d'évolution (Emery, Veslot, Bernhard, Bell Zetterström cas 2, Shaw cas I, Bernheim). Dans un cas de Zetterström (cas I), la rate atteignait l'ombilic à la 28ème heure, mais il existait une anémie hémolytique avec microsphérocytose et fragilité globulaire osmotique. La durée de vie des hématies était diminuée. Cependant cette splénomégalie régressa lentement pour disparaître à l'âge de un an, tandis que cédaient les signes d'hémolyse.

Le foie est normal, parfois augmenté en cas de malformation ou d'insuffisance cardiaque.

L'ETAT GENERAL

Est diversement atteint et dépend de la gravité des malformations (parfois léthales dans certaines atteintes cardiaques), de la gravité aussi des hémorragies muqueuses et viscérales, de la survenue fréquente d'infections intercurrentes.

Le développement staturo-pondéral dépend également des facteurs précédents. Il ne semble pas que ces enfants soient constamment de petite taille à la naissance, comme ce fut le cas pour notre malade. La vitesse de croissance paraît également normale en l'absence de malformations cardiaques

ou rénales. Notre malade, qui mesurait 46cm à 1 mois a pu atteindre la taille de 70cm à l'âge d'un an.

Enfin, le développement psycho-moteur semble normal, seules quelques observations mentionnent un certain retard, aucune ne mentionne de débilité mentale évidente.

LES SIGNES HEMATOLOGIQUES

Les signes hématologiques associent :

- une thrombocytopénie, par hypoplasie mégacaryocytaire, signe constant
- une anémie variable, sans aplasie médullaire de la lignée rouge
- une hyperleucocytose, en fait très variable et souvent absente, mais parfois très importante avec myélémie.

L'anémie est d'autant plus intense que les signes hémorragiques sont plus marqués. Il faut dès maintenant souligner que l'on n'a jamais observé d'aplasie ou d'hypoplasie nette et durable des lignées rouge et granulocytaire au niveau de la moëlle osseuse. L'atteinte isolée de la lignée mégacaryocytaire semble être un des caractères les plus constants du syndrome.

La thrombopénie

C'est le signe le plus constant de la maladie, il ne manque jamais, mais n'est pas toujours à son maximum dès les premiers jours. D'ailleurs l'intensité des signes hémorragiques n'est pas strictement parallèle au taux des plaquettes, comme il est fréquent au cours des thrombopénies.

Au moment de sa découverte, c'est à dire au cours des premiers signes hémorragiques, la thrombopénie n'a pas toujours la même intensité. Dans une minorité de cas elle est d'emblée intense, avec des taux de plaquettes variant de 0 à 10.000/mm³ (cas de Gross, Emery : pas de plaquette le 1er jour ; Landolt : 3600 plaquettes le 1er jour ; Shaw cas 1 : 3600 plaquettes au 2ème mois ; notre malade : rares plaquettes le 39ème jour).

Le plus souvent elle varie entre 10.000 et 80.000/mm³. Fréquemment on observe dans les jours ou les semaines qui suivent l'apparition

des premiers signes hémorragiques une aggravation de la thrombopénie. Parfois même un chiffre de plaquettes égal ou supérieur à 80.000 chute en quelques jours ou quelques semaines :

Cas de Hugh-Jones (Stelle H.)	10 ^e jour : 124.000 plaquettes/mm ³
	15 ^e jour : 39.000 (2 mois : 200.000)
Bernheim (Dominique)	20 ^e jour : 92.000
	60 ^e jour : 12.000 (décès : 60 jours)
Bernhard	42 ^e jour : 80.000
	58 ^e jour : 0 (décès au 68 ^e jour)
Berge	1 ^{er} jour : 149.000
	9 ^e jour : 39.000 (24 ^e jour : 175.000)

La chute des plaquettes n'implique pas toujours un mauvais pronostic. Par contre, un taux constamment bas au dessous de 10.000 est très péjoratif (cas de Tönz où le nombre de plaquettes ne monta jamais pendant près de trois mois au-dessus de 13.000). Dans un cas de Nilson les plaquettes chutaient après chaque intervention chirurgicale sur l'avant-bras.

L'hypoplasie mégacaryocytaire

C'est le deuxième grand signe hématologique du syndrome.

Dans une dizaine de cas l'aplasie semble profonde : il n'a pas été trouvé un seul mégacaryocyte, malgré plusieurs ponctions médullaires. Souvent dans ces cas, l'aplasie complète est confirmée sur les étalements et les coupes de moëlle osseuse, lorsque l'autopsie a été pratiquée. Il s'agit en règle de cas graves. Sur ces dix cas, seuls deux malades de Gross sont encore vivants à l'âge d'environ 1 an et deux ans au moment de la publication. Nous retiendrons donc la signification très péjorative d'un amégacaryocytose complète sur plusieurs frottis successifs. (J. Bernard, Rubin, Emery cas 1 et 2, Shaw cas 1, Bernheim cas 1 et 3).

Dans un cas de Shaw (cas 2), la ponction tibiale révèle l'absence de mégacaryocyte à la 10^eme semaine, mais il existait quelques plaquettes géantes. L'enfant était amélioré à 10 mois (75.000 plaquettes).

Dans d'autres cas, les mégacaryocytes, absents au premier examen, sont retrouvés en très petit nombre au bout de quelques mois (Zetterstrom, cas I), ou bien sont seulement diminués (Hugh-Jones, cas Stella H), Nilsson (cas B.L.), Zetterstrom (cas 2), ou peu nombreux et inactifs (Stéfanini ou encore tantôt absents tantôt peu nombreux suivant les frottis (Berge, Balmes, Rossier). Ces cas sont plus favorables, dans l'immédiat tout au moins, et on peut assister en quelques mois à des augmentations du taux des plaquettes, parfois stables autour de 100.000, ou de 60.000, parfois instables oscillant entre 15.000 et 80.000 (notre petit malade).

Souvent dans ces cas on note des altérations morphologiques des mégacaryocytes :

- mégacaryocytes immatures ou d'aspect atypique
- petits, sans granulations
- de type intermédiaire et "lymphoïde", avec faible production plaquettaire
- rares mégacaryocytes avec pycnose du noyau

Parfois, à l'opposé, rares mégacaryocytes, mais d'aspect normal (cas de Zetterstrom).

Deux cas rapportés par Nilsson, bien que typiques par l'aplasie radiale, sont assez particuliers. Chez l'un, les signes hémorragiques n'apparaissent qu'occasionnellement à la suite d'une intervention chirurgicale, alors que la thrombopénie reste constamment basse et souvent autour de 10.000. Malgré la persistance de cette thrombopénie à 5 ans 1/2 le nombre des mégacaryocytes dans la moelle est normal, avec des altérations qualitatives (formes immatures, petites, lymphoïdes avec cytoplasme basophile, formation de plaquettes rare mais d'apparence normale). Dans le deuxième cas du même auteur (cas B.S.), il n'y eut jamais de signe hémorragique, à deux mois la thrombopénie est à 34.000, à 1 an les mégacaryocytes sont en nombre normal avec active formation de plaquettes, tandis que les plaquettes remontent à 120 et 150.000 /mm³.

Ces cas sont intéressants. Ils montrent que la présence d'aplasie radiale n'implique pas obligatoirement une atteinte médullaire sévère, celle-ci peut même être absente (Cf aussi le cas de Chappell où une soeur

et un cousin germain étaient atteints d'aplasie radiale sans signes hématologiques).

Par ailleurs l'atteinte peut être purement qualitative : morphologie anormale ou simple retard de maturation représentant apparemment dans la lignée plaquettaire l'équivalent de l'érythrogénèse imparfaite dans l'anémie de Blackfan-Diamond.

L'aplasie mégacaryocytaire peut être latente, persister de longues années, sans signe hémorragique, malgré une thrombopénie marquée. Dans le 1er cas de Gross on retrouve une évolution prolongée : agénésie radiale bilatérale, syndrome hémorragique les premières semaines de la vie, mais par la suite plus aucun signe hémorragique et à l'âge de 19 ans. Thrombopénie à 18.000, érythropoïèse et leucopoïèse normales, mais pas de mégacaryocyte, quelques thrombocytes clairsemés dans la moelle osseuse.

Dans tous les cas, l'hypoplasie mégacaryocytaire est toujours isolée, la moelle osseuse est toujours normalement dense ou riche en cellules, malgré certains déséquilibres transitoires possibles entre les séries leucocytaire et érythrocytaire, comme nous le verrons.

Les modifications érythrocytaires

- L'anémie

Elle reflète la spoliation sanguine par hémorragies. Elle est faible ou absente chaque fois que les signes hémorragiques sont modérés, elle s'accroît au cours des poussées purpuriques. Les formes à évolution favorable ont souvent une anémie peu marquée. Une anémie intense et surtout persistante est de mauvais pronostic.

Chez notre petit malade, la pâleur fut un des premiers signes à attirer l'attention au début du deuxième mois. A cette date, en même temps que l'anémie à 2.500.000 G.R., la moelle osseuse était hypoplasique dans la lignée rouge : 8,5 % avec : Proerythro : 1 % ; Erythrobaso : 1 % ; polychr. : 2 % ; orthochr. : 5,5 %. Cette hypoplasie a été rapidement infirmée par les myélogrammes suivants.

- L'érythroblastose, la réticulocytose sanguine

Elles s'observent en cas d'anémie et traduisent la régénération

sanguine. Elles sont généralement modérées, autour de 5 % des G.B. pour l'érythroblastose, de 5 à 10 % des G.R. pour la réticulocytose.

- L'érythropoïèse médullaire

Elle est généralement normale ou augmentée. Elle peut apparaître relativement diminuée sur certains frottis, du fait notamment d'une hyperplasie granulocytaire, comme ce fut le cas chez notre malade. On ne peut donc se fier à un seul examen pour affirmer une hypoplasie. Les frottis suivants viendront souvent montrer une hyperplasie des érythroblastes (Cf cas de Veslot).

- En règle il n'existe pas de signe d'hémolyse

La bilirubine sérique est normale, le test de Coombs négatif, la résistance globulaire normale.

Cependant Zetterstrom rapporte deux observations à début néonatal, avec microsphérocytose, diamètre moyen autour de 6,5 μ résistance globulaire diminuée (50 % d'hémolyse à 5;6 g/l, totale à 4 g/l) et durée de vie des hématies diminuée. L'électrophorèse sur papier de l'hémoglobine étant normale, la recherche d'anticorps négative, l'auteur conclut à une anomalie intracorpusculaire des G.R.

Les globules blancs

Le taux des leucocytes est variable, tantôt normal, tantôt notablement ou considérablement augmenté, ce qui représente, ainsi que le fait remarquer Bernheim, un aspect hématologique assez surprenant dans un syndrome cytopénique.

Dans plus du tiers des cas le chiffre des G.B. ne dépasse jamais 25.000/mm³, n'atteignant 20.000 qu'à titre transitoire, oscillant pendant toute l'évolution autour du taux normal de 10 à 12.000/mm³. La formule est normale, il n'existe pas ou très peu de formes jeunes dans le sang (myélocytes). Le pourcentage de décès précoces n'est pas moins élevé dans ce groupe que dans l'ensemble des cas.

A l'opposé les cas où le taux des G.B. atteint transitoirement des chiffres élevés, dépassant 80 et même 100.000 à un moment ou l'autre

de l'évolution (pas toujours à la fin). Ainsi le cas de Bell : début à la 6ème semaine avec anémie intense, GB : 63.000, Myéloblastes 2,5 %, myélocytes et f. jeunes 42 %, neutrophiles 34,5 %. Puis les G.B. oscillent autour de 20.000, et au cours du 7ème mois : GB : 131.000 avec 11 % de granulocytes immatures et 34,5 % de polynucléaires neutrophiles. Il est vrai que : 15 j auparavant on avait pratiqué une splénectomie, ce qui ne fut guère favorable puisque la petite malade décédait à l'âge de 7 mois. La veille du décès la formule était la suivante : GB : 36.300, Métamyélocytes 1 %, Poly. neutro : 50 %, Lymphocytes : 44 %, Monocytes : 5 %.

Dans le cas de Tönz, outre l'anémie intense, c'est à la fin du 2ème mois que les GB font rapidement une ascension de 12.000 à 105.000 AVEC PREDOMINANCE des polynucléaires neutrophiles 62 % et 5 % de granulocytes immatures. De plus on notait dans ce cas la présence constante d'un taux de 15 à 29 % de cellules monocytoïdes hyperbasophiles. Signalons également le cas de Rubin avec 141.000 GB le 4ème jour, le cas N° 2 d'Emery avec 86.000 GB le 14ème jour (jour du décès) et la formule suivante : Neutro : 9,5 %, Métamyélocytes : 22 %, Myélocytes : 24,5 %, Promyélocytes : 3,5 % ...

Dans tous ces cas il faut noter la grande fréquence d'une infection surajoutée, pouvant expliquer l'hyperleucocytose et la gravité de la maladie. Les quatre malades porteurs d'une leucocytose supérieure à 80.000 sont décédés avant d'atteindre l'âge de trois mois (Tönz, Rubin, Emery) et à 7 mois (Bell).

Enfin toute une série de cas où le nombre des GB peut s'accroître une ou plusieurs fois en cours d'évolution atteignant 30 à 50.000, par poussées, avec 5 à 20 % de formes jeunes au cours des poussées. Tel est le cas de notre malade, où il semble y avoir une certaine relation entre les poussées purpuriques, la thrombopénie et l'ascension des GB, sans qu'on puisse établir une chronologie précise.

Quant à la myélopoièse médullaire elle s'accroît au cours des poussées, mais jamais on ne remarque l'envahissement de la moelle par les myéloblastes, ni aux contrôles anatomiques d'infiltrations de type leucémique.

Terminons en mentionnant le cas de J. Bernard où après de nombreuses transfusions et vers la fin de l'évolution fut notée une diminution du nombre des granulocytes médullaires, allant plus ou moins de pair avec une neutropénie et une leucopénie périphérique modérées.

Evolution et pronostic

Il est difficile de se faire une idée définitive sur l'évolution et le pronostic, les cas suivis au-delà d'un ou deux ans étant peu nombreux. (4 cas : J. Bernard, Gross, Hugh-Jones, Nilsson). Cependant un certain nombre de notions peuvent être précisées.

Le taux de mortalité dans la première année de vie est de 50 %.

L'évolution fut mortelle avant 8 mois dans 15 cas. Sur ces 15 cas : 6 cas dans le premier mois (cas Greenwald, Gross, Emery, Rubin et deux cas de Bernheim) ; cinq cas dans le deuxième mois (cas Emery, ° 1, Veslot, Berge, Balmes, Bernheim n° 3) ; deux cas dans le 3ème mois (cas Bernhardt, Tönz) ; aux 5ème (Landolt) et 7ème mois (Bell et Shaw).

Le cas de J. Bernard est un peu isolé : début à 2 mois, longue évolution par poussées purpuriques et hémorragiques, mort à 3 ans, 4 mois par hémorragie méningée.

La cause de la mort est le plus souvent l'intensité du syndrome hémorragique, entraînant hémorragies digestives ou cérébro-méningée. Cependant, lorsqu'il existe des malformations cardiaques sévères celles-ci peuvent être la cause essentielle de la mort. Ainsi dans le cas de Borgo, la thrombopénie était modérée (le taux minimum était de 39.000 plaquettes au 9ème jour), le nombre des plaquettes remontait à 101.000 au 30ème jour quand la mort survint à la 5ème semaine par défaillance cardiaque.

L'évolution des cas favorables n'est pas univoque.

1.- Dans certains cas c'est très rapidement, en 15 jours à 2 mois que le chiffre des plaquettes se normalise et reste élevé à plusieurs examens successifs. Tels sont les quatre cas rapportés par Hugh-Jones, à début néo-natal : il s'agit de deux cas familiaux, d'un cas avec malformation cardiaque et cataracte par embryopathie rubéolique, enfin d'un cas isolé sans malformation. Deux cas ont bénéficié d'un traitement à la

prednisone, mais 15 j et deux mois après arrêt du traitement les plaquettes se maintenaient respectivement à des taux de 464.000 et 350.000/mm³. Les deux autres cas se sont améliorés sans traitement, l'un des cas familiaux revu à 3 ans 1/2 avait 308.000 plaquettes/mm³. Dans le cas de Stéfanini, l'amélioration par la cortisone et l'ACTH au 5ème mois d'abord nette (350.000 plaquettes), est ensuite insuffisante (80.000 plaquettes), la splénectomie à 1 an entraîne une amélioration nette qui persiste à l'âge de 2 ans (350.000 plaquettes). Dans tous ces cas nettement favorables une remarque s'impose : le tableau clinique n'est jamais très sévère : la thrombopénie ne chute jamais au-dessous de 50 à 35.000/mm³, la moelle osseuse n'est jamais entièrement désertée par les mégacaryocytes. A la guérison, le myélogramme, quand il a été pratiqué, a montré des mégacaryocytes normaux en aspect et en nombre.

2.- Dans d'autres cas, l'amélioration est relative, les plaquettes ne remontent pas à leur taux normal. En 5 à 8 mois les plaquettes se stabilisent à 100.000, à 120.000, le purpura disparaît, mais les mégacaryocytes sont tantôt normaux en nombre et en aspect (cas B.S. de Nilsson), tantôt normaux de nombre mais d'aspect immature, "lymphoïde" avec cytoplasme basophile (cas B.L. de Nilsson), tantôt présents mais peu nombreux (Zetterström). Dans ce groupe on peut parler davantage de stabilisation que de guérison, l'évolution n'a pas été suivie au-delà des premières années. L'enfant B.L. (Nilsson) à 5 ans 1/2 n'avait encore que 60.000 plaquettes, la formation plaquettaire médullaire restait rare. L'avenir de ces enfants est très incertain.

3.- Dans les cas de H. Gross, l'évolution, suivie jusqu'à l'âge de 19 ans, montrait, malgré l'absence de signe clinique, la persistance des stigmates de la maladie : thrombopénie à 18.000, amégacaryocytose médullaire.

4.- Enfin, il est des cas (Chappell ; notre observation) où le purpura cutané s'atténue, mais persiste pendant des mois et des années, avec des taux de plaquettes variables, souvent bas, autour de 20.000/mm³. C'est même un des faits les plus surprenants que ce contraste entre le taux effondré des plaquettes sanguines et l'absence de signe hémorragique au cours d'une longue évolution.

PRONOSTIC

Nous avons vu que les principaux éléments défavorables du pronostic sont :

- l'existence de malformations viscérales graves, notamment cardiaques
- l'amégacaryocytose complète à des examens répétés.

Nous avons essayé de préciser dans quelle mesure certains caractères cliniques permettent de prévoir certaines modalités évolutives :

1.- Les cas familiaux n'ont pas de caractère évolutif propre. L'évolution peut être rapidement mortelle (M. Bernheim : deux jumeaux dizygotes), ou rapidement favorable (Hugh-Jones : un frère et une sœur). Dans les cas rapportés par Shaw et porteurs d'aplasie radiale, l'ainée fait une hémorragie cérébrale mortelle à 8 mois, tandis que le frère, plus jeune de deux ans, semble s'améliorer à partir du 10ème mois.

2.- Les cas dus à une embryopathie rubéolique semblent avoir une évolution particulière. Souvent vers le 15è-30ème jour il se dessine une augmentation du nombre des plaquettes (Berge, Balmes), qui peut aboutir à la guérison en l'absence de malformations viscérales graves (cas B. Paul de Hugh-Jones).

3.- La présence d'aplasie radiale n'a pas une valeur péjorative, comme le prouvent les observations de Stéfanini, de Gross, de Nilsson et notre cas.

4.- La leucocytose, lorsqu'elle atteint et dépasse le taux de 80 à 100.000/mm³ a une signification fâcheuse. Son mécanisme n'est pas clair, mais elle pourrait traduire l'importance de l'infection surajoutée.

5.- Le début très précoce des signes cliniques ne permet en rien de prévoir l'avenir. Le début tardif (à 2 ans dans le cas B.L. de Nilsson), semble indiquer une forme mineure.

TRAITEMENT

Si l'évolution spontanée est déjà difficile à prévoir, il est encore plus difficile d'évaluer l'effet du traitement sur le cours de la maladie.

Les transfusions de sang total ont peu d'action sur le trouble de l'hémostase. Le sang frais, recueilli en récipient siliconé et les transfusions de plaquettes ont une action plus réelle, mais brève (3 à 6 jours). C'est dire qu'il faut les garder pour les cas d'urgence. D'ailleurs leur répétition entraînerait l'apparition d'anticorps antiplaquet-taires.

Les corticoïdes ne paraissent pas avoir d'action significative sur la remontée du taux des plaquettes, ou bien leur action est transi-toire et s'épuise en quelques jours ou quelques semaines. Cependant en cas d'intervention chirurgicale, il paraît utile d'encadrer celle-ci d'un traitement cortisonique, comme cela fut fait avec succès dans un cas de Nilsson (alors qu'une précédente intervention sans corticoïde avait pro-voqué des complications hémorragiques graves, ayant rétrocéde sous trans-fusions et corticoïdes).

La splénectomie semble contrindiquée chez le nourrisson. Elle a toujours abouti à des échecs sauf dans un cas de Stéfani et qui présen-tait quelques mégacaryocytes dans la moelle osseuse avec un taux de pla-quettes autour de 80.000/mm³. Un an après splénectomie, à l'âge de 2 ans, l'enfant avait 350.000 plaquettes/mm³. Mais dans les cas où l'amégacaryo-cytose était totale, la splénectomie a abouti à un échec (Bell ; Emery, cas 1). De toute façon la splénectomie ne serait justifiée qu'en cas de séquestration et hémolyse intrasplénique et l'on connaît le risque d'in-fections graves chez le nourrisson splénectomisé.

Enfin, en raison des analogies de la T.A.C. avec le syndrome de Fanconi, on peut utiliser les androgènes, soit méthyl-testostérone, soit méthandrolone. Il est difficile d'en apprécier les résultats.

Devant ces incertitudes, il est raisonnable de porter son effort sur le traitement symptomatique : réhydratation, transfusions de sang et de plasma, traitement des infections intercurrentes par les antibiotiques

et les antifongiques, prévention par les gamma-globulines, avec l'espoir de passer le cap difficile des premiers mois et d'atteindre la période peut-être moins dangereuse du second semestre.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Plus du tiers des enfants ont été autopsiés, mais les examens histologiques n'apprennent rien sur la pathogénie de la maladie.

Moelle osseuse

Les frottis ou les coupes confirment les résultats des ponctions médullaires faites précédemment. La densité cellulaire est normale ou augmentée. Il peut exister une prépondérance soit des érythroblastos, soit des éléments granulocytaires. Tous les auteurs, sauf W.G. Bernhard, signalent l'absence d'aspect leucémique. Encore Bernhard souligne-t-il que la plupart des cellules de la lignée granulocytaire sont présentes. Quant aux mégacaryocytes ils sont soit absents, soit extrêmement rares.

Rate

La rate peut être un peu augmentée de volume. Mais sa structure est toujours normale, sans envahissement leucémique, même s'il existe de nombreux éléments granulocytaires. Il n'existe pas de mégacaryocyte. Parfois surcharge ferrique dans la trame de la pulpe rouge (Bernheim).

Foie

On note des flots érythropoiétiques. Parfois une surcharge ferrique légère (Bernheim) et une éosinophilie nette (Bernheim).

Enfin le plus souvent l'examen confirme et précise les malformations cardiaques ou les hémorragies cérébro-méningées et viscérales.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel pose des problèmes variables. Généralement le tableau groupant thrombopénie amégacaryocytaire et agénésie des radius est très évocateur. Dans les autres cas on peut être amené à discuter un certain nombre de diagnostics.

CERTAINES INFECTIONS PERINATALES SEVERES

Peuvent s'accompagner d'une sidération de la lignée mégacaryocytaire et d'un purpura thrombopénique. Ce sont essentiellement :

- syphilis et toxoplasmose congénitales,
- infections sévères à pyogènes (streptocoques, staphylocoques, pneumocoque, colibacille, Listéria monocytogènes),
- infection herpétique
- maladie des inclusions cytomégaliqes.

Mais les tableaux réalisés sont bien différents, d'autres organes sont atteints, une hépatite est fréquente, on met en évidence les germes ou les anticorps spécifiques.

LE DIAGNOSTIC DE LEUCEMIE CONGENITALE

A été soulevé par certains auteurs à propos de leurs observations (Bernhard, Emery).

Certains points peuvent être communs :

- Certaines T.A.C. s'accompagnent, nous l'avons vu, de leucocytoses considérables, supérieures à $100.000/mm^3$, avec passage dans le sang d'éléments immatures (promyélocytes, myélocytes, etc)...

- Certaines leucémies congénitales peuvent s'accompagner de malformations (anomalies cardiaques, mongolisme, anomalies osseuses).

Mais les différences sont importantes :

- Dans les T.A.C. la splénomégalie est absente ou modérée.

- Il y a peu ou pas de myéloblaste dans le sang périphérique.

- Le myélogramme est riche en cellules mais rarement très déséquilibré aux dépens des érythroblastes : on ne rencontre pas d'envahissement de la moëlle par les myéloblastes et les différentes étapes de maturation sont représentées.

- L'hypergranulocytose périphérique est transitoire, variant d'une semaine à l'autre.

- Il n'y a ni adénomégalie ni infiltration leucémique des organes.

J. Bernard fait de plus remarquer que les durées d'évolution observées dans les hypoplasies congénitales semblent bien éliminer toute parenté clinique avec les leucémies aiguës.

Il faut cependant remarquer qu'on a observé à plusieurs reprises des cas de leucémie aiguë survenant dans des familles comportant par ailleurs une maladie de Fanconi (Baumann, Reinhold, Cowdell, cités in P. Boivin, 1958).

LE SYNDROME D'ALDRICH

Peut également frapper plusieurs membres d'une même fratrie, peut s'accompagner d'une diminution des mégacaryocytes dans la moëlle osseuse (rarement il est vrai), mais il est surtout bien différent par l'association d'eczéma et d'infections à répétition.

LES PURPURES THROMBOPENIQUES "IMMUNOLOGIQUES" DU NOUVEAU-NE

D'après J. Moulinier (45) on peut les diviser en deux grands groupes :

1.- Thrombopénies du nouveau-né par transfert d'un auto-anticorps maternel.

a - Il peut s'agir d'un purpura néonatal chez les enfants de mères atteintes de maladie de Werlhof. Le plus souvent on peut mettre en évidence un thrombo-anticorps à la fois chez la mère et chez le nouveau-né, ce qui laisse supposer que les anticorps maternels ont traversé la barrière placentaire. Mais il est des cas plus difficiles, où l'on n'arrive pas à mettre en évidence d'anticorps antiplaquettaire, peut-être du fait des difficultés de cette recherche (Anthony, 1962). Dans certains cas la moelle osseuse de ces enfants est temporairement dépourvue de mégacaryocyte (Whitney, 1942 ; Finn, 1944 ; Anthony, 1962).

b - Il peut s'agir d'un purpura néonatal chez les enfants de mères atteintes d'un purpura par sensibilisation allergique. On a décrit des cas par administration de quinine à la mère.

Mais dans ces différentes éventualités on retrouve une thrombopénie chez la mère, thrombopénie qui peut être soit en évolution, soit en rémission complète au moment de la naissance (notamment en cas de splénectomie de la mère).

2.- Les thrombopénies du nouveau-né par transfert d'un iso-anticorps maternel posent un problème plus difficile : en effet dans ces cas la mère n'est pas thrombopénique.

a - Au cours d'une maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus d'autres signes attirent l'attention.

b - Mais des thrombopénies néonatales secondaires à une incompatibilité foeto-maternelle des groupes plaquettaires ont été décrites ces dernières années. Cette possibilité pourrait expliquer des cas de thrombopénie du nouveau-né survenant chez plusieurs membres d'une même fratrie, alors que la mère est elle-même indemne de toute altération hématologique et qu'il n'existe aucun signe d'hémolyse des globules rouges (Harrington, 1953 ; Stéfani, 1953 ; J. Moulinier, 1957 ; J.V. Garrett 1960 ; B. Anthony, 1962).

LES THROMBOPENIES HYPOPLASIQUES TOXIQUES

Elles seraient dues à l'action directe du toxique sur le foetus, contrairement aux cas vus précédemment où la thrombopénie est due non au passage du toxique mais à celui des anticorps maternels. On sait en effet que nombre de substances chimiques peuvent toucher l'enfant sans atteindre la mère.

Rodriguez (S.U.) rapportait récemment sept cas de nouveaux-nés présentant une thrombopénie et dont les mères avaient toutes reçu pendant la grossesse des diurétiques dérivés de la chlorothiazide. Il existait une hypoplasie des mégacaryocytes. Il n'existait ni thrombopénie ni thrombo-anticorps maternels. On enregistra dans 6 cas une guérison complète en quelques semaines à quelques mois. Il y eut un décès. Il faut noter qu'il peut exister une atteinte discrète associée des autres lignées (leucopénie, réticulocytopénie, hypocellularité médullaire). Mais surtout l'évolution n'est jamais supérieure à quelques mois.

Même lorsque l'on trouve l'administration d'un médicament à la mère ou une intoxication au cours de la gestation, il est difficile de prouver que c'est l'action directe de ce médicament ou de ce toxique qui a provoqué la thrombopénie et l'hypoplasie médullaire de l'enfant. Mais il est des cas plus difficiles encore où l'on ne peut mettre en évidence aucune ingestion de produits chimiques. Le tableau clinique peut être très proche des cas précédents, mais l'intervention d'un mécanisme toxique reste une pure hypothèse. Ainsi en 1959 H.E. Stadler rapporte un cas de thrombopénie amégacaryocytaire néo-natale sans atteinte des autres lignées. La mère ne présente pas d'altération hématologique. Il n'existe pas d'anticorps antiplaquettes dans le sang périphérique, pas d'incompatibilité globulaire ni plaquettaire. Stadler pense à une cause toxique du fait de l'amélioration rapide en quelques semaines.

Il faut donc terminer ce chapitre en insistant sur la nécessité d'une enquête soigneuse à la recherche d'une intoxication ou d'une médication pendant la gestation. Mais il faut dire aussi que l'enquête est parfois négative et certains cas restent inexplicables.

LES HYPOPLASIES MEDULLAIRES CONGENITALES

Leurs rapports avec la thrombopénie hypoplasique congénitale doivent être précisés dans une double perspective, à la fois diagnostique et nosologique.

LA MALADIE DE FANCONI

L'hypoplasie médullaire, la fréquence des malformations osseuses, l'existence de cas familiaux rapprochent les T.A.C. de la maladie de Fanconi. Cependant il existe de nombreuses différences tenant à l'âge de début, aux malformations associées, à la répartition des cas familiaux et à l'étendue de l'atteinte médullaire.

L'âge de début est différent.

L'âge de début moyen de la maladie de Fanconi est de 8 ans 1/2 (P. Boivin). Les premiers signes peuvent être plus précoces vers 3 ans.

Au contraire la T.A.C. est une maladie à début néo-natal ou du nourrisson. Il existe parfois une tendance à l'amélioration après le premier semestre de la vie. En tout cas dans le seul cas suivi jusqu'à 19 ans (Gross), la maladie a conservé son autonomie, les autres lignées médullaires étant restées normales jusqu'à cet âge. Il est cependant trop tôt pour éliminer formellement la possibilité d'aplasie ultérieure des autres lignées, la plupart des malades n'ayant pu être suivis jusqu'à l'âge où la maladie de Fanconi se manifeste.

Il existe de plus des cas qui semblent faire transition : début à 4 mois d'une maladie de Fanconi (Baumann), début à 2 ans d'une T.A.C. (Nilsson). C.H. Smith rapporte le cas d'un nouveau-né présentant un purpura thrombopénique : vers le 7ème mois s'affirme un tableau d'anémie aplastique.

Les malformations

Certaines malformations sont propres à la maladie de Fanconi : pigmentation cutanée (72 % des cas selon P. Boivin), manifestations neurologiques (34 % des cas), insuffisance génitale.

L'incidence des malformations osseuses est par contre aussi élevée dans les deux affections (environ 60 %). L'atteinte prédominante

des membres supérieurs est également commune. Mais tandis que dans la maladie de Fanconi l'aplasie des pouces et des 1ers métacarpiens est la plus fréquente et l'aplasie radiale plus rare (11 % des cas), dans les T.Z.C. l'aplasie radiale atteint un taux de près de 60 % et l'aplasie du pouce plus rare (1 cas de Nilsson : agénésie du pouce et du radius droits).

Les malformations rénales, génitales, cardiaques s'observent dans les deux affections. La cataracte, à l'opposé, semble particulière à certaines T.A.C. par embryopathie rubéolique.

Enfin il existe, semble-t-il, dans la maladie de Fanconi, comme dans les T. .C. des formes sans malformations : (Estren et Dameshek : 8 cas familiaux répartis dans deux familles).

Cas familiaux

Dans les deux maladies la plupart des cas familiaux s'observent dans une même fratrie ou chez des cousins ; les parents sont rarement atteints et d'une façon dissociée (Quelques malformations sans signes hématologiques) dans la maladie de Fanconi où le Taux de consanguinité est d'environ 20 %. Aucun cas d'atteinte des parents ni de consanguinité dans les H.A.C.

Les signes hématologiques

La maladie de Fanconi comporte le plus souvent une hypoplasie des 3 lignées. Mais la granulopénie est souvent modérée et il peut exister un taux de cellules granulocytaires normal ou élevé (Silver) : or la T.A.C. associe fréquemment thrombopénie et anémie sévère avec parfois leucogranulocytose. Dans ces cas, le sang périphérique présente apparemment les mêmes modifications. Mais l'anémie de Fanconi est hypoplasique et s'oppose à l'anémie par hémorragie des T.A.C.

Cependant l'hypoplasie de la lignée rouge n'est pas constante dans la maladie de Fanconi. Souvent l'hypoplasie est dissociée portant davantage sur les lignées granulocytaire et mégacaryocytaire que sur les érythroblastes et le rapport granulocytes/érythroblastes est diminué. Bien plus, dans quelques cas la richesse cellulaire de la moelle est normale et seule existe une hyperplasie érythroblastique franche : ce fait se rencontre au début de la maladie (P. Boivin).

IL EXISTE UN CERTAIN NOMBRE DE CAS D'HYPOPLASIE MEDULLAIRE AVEC MALFORMATION
difficiles à classer.

J. Pereyre dans sa thèse (1961) rapporte deux cas personnels, dont il discute les rapports avec la maladie de Fanconi.

Le 2ème cas rapporté semble cependant assez proche des T.A.C. Il existait en effet une aplasie radiale droite avec absence de pouce droit, des hémorragies diffuses à l'âge de 8 jours, une moelle osseuse normale quant aux séries rouge et granulocytaire, mais des mégacaryocytes diminués en nombre, granuleux, sans formation plaquettaire. Ce qui pouvait sembler un peu atypique c'était une leucopénie modérée, la rechute des signes hémorragiques et de l'anémie à l'âge de 17 mois et la présence d'une splénomégalie : encore celle-ci pouvait-elle être expliquée par l'existence d'une malformation portale.

Le 1er cas est beaucoup plus curieux. Il comportait une anémie grave découverte vers 18 mois, sans aucune notion de saignement. Le myélogramme révélait d'ailleurs des lignées mégacaryocytaire et granulocytaire normales, contrastant avec une aplasie des érythroblastes (16 % au premier examen, mais 6 % au second, tous les stades étant représentés). Associés à ce syndrome hématologique des malformations typiques à la fois de la T.A.C. (aplasie des radius) et de la maladie de Fanconi (absence de pouce), ainsi que malformation du pavillon de l'oreille, bec de lièvre, fistule sacro-coccygienne, hernie ombilicale, retard staturo-pondéral.

Pereyre cite encore les cas de Potter (absence des deux radius, thrombopénie et anémie avec leucocytose à 4 mois), de B.J. Esser (anémie avec malformations et retard somato-psychique), de Bazek (pancytopénie, dyskératose congénitale, myélopathie constitutionnelle).

Il semble vain d'essayer de rattacher ces cas à la maladie de Fanconi ou à la T.A.C. tant que la physio-pathologie de ces différents syndromes ne sera pas mieux connue.

Enfin, avant de terminer, il faut rappeler que les autres cytopénies hypoplasiques congénitales dissociées, anémie de Blackfan-Diamond

et agranulocytose du nourrisson (Kostmann) ne posent pas de problème diagnostic puisqu'elles ne comportent pas de thrombopénie. Cependant elles se situent au point de vue nosologique sur le même plan que la Thrombopénie amégacaryocytaire congénitale.

ETIOLOGIE

L'étiologie des Thrombopénies amégacaryocytaires congénitales est loin d'être élucidée. Il est difficile de se prononcer entre les causes génétiques et exogènes (embryopathie virale, toxique ou carentielle). Il existe cependant deux ordres d'arguments : les uns en faveur d'une origine génétique, les autres en faveur d'une cause virale (rubéole).

EN FAVEUR D'UNE CAUSE GENETIQUE

Plaide l'existence de cas familiaux.

Il est vrai, le plus souvent un seul enfant est atteint. Les frères et soeurs sont normaux : ainsi un malade de Nilsson (enfant B.L.) atteint d'agénésie radiale, était le plus jeune de neuf enfants apparemment en bonne santé.

On retrouve un certain nombre de cas d'avortements spontanés dans les premiers mois de la gestation chez des mères d'enfant atteint de T.A.C.

Dans 8 cas (Gross, Shaw, Hugh-Jones, Bernheim), il existe deux enfants atteints dans la même fratrie :

- un frère et une soeur avec tous deux aplasie radiale bilatérale (Gross)
- un avortement spontané au 2ème mois, une fille atteinte d'aplasie

radiale bilatérale et deux ans après naissance d'un garçon atteint d'aplasie radiale et cubitale bilatérale, de spina-bifida et de pieds bots (Ad. Bell, repris par Shaw).

- un frère et sa soeur (plus jeune de 3 ans 1/2) ne présentant tous deux aucune malformation et chez lesquels la thrombopénie était d'ailleurs modérée (Hugh-Jones)

- enfin deux jumeaux dizygotes, fille et garçon, sans aucune malformation et chez lesquels on notait une thrombopénie sévère (Bernheim).

Dans un cas (Chappell), porteur de malformations multiples (aplasie radiale bilatérale, aplasie cubitale droite, anomalie articulaire de l'épaule droite, anomalies épiphysaires des tibias et des péronés, transposition du scrotum en avant du pénis), on notait : une soeur âgée de neuf ans avec aplasie bilatérale des radius, une soeur aînée normale, et un cousin germain du côté paternel également porteur d'aplasie bilatérale des radius, mais aussi d'une luxation de la hanche droite et d'une maladie de Legg-Perthes à la hanche gauche. Cependant ni les soeurs, ni le cousin ne présentaient de signe hématologique.

De ces différentes observations on peut tirer quelques conclusions provisoires :

- on note 9 cas familiaux sur 32
- les deux sexes sont également touchés
- lorsque deux enfants d'une même fratrie sont atteints ils sont soit tous deux atteints soit tous deux indemnes de malformation
- lorsqu'ils sont tous deux atteints de malformations, l'aplasie radiale existe toujours, mais l'un des deux peut présenter en outre d'autres malformations osseuses
- enfin l'aplasie radiale peut exister isolée sans signe hématologique (chez une soeur et un cousin germain, cas de Chappell).

Chez les parents et ascendants on n'a jusqu'à présent observé aucun cas d'anomalie hématologique, ni de malformation congénitale. Dans le cas de notre petit malade, un oncle maternel (frère de la mère) présente une main bote unilatérale avec un certain degré de raccourcissement du radius.

Il n'a par ailleurs été noté aucun cas de consanguinité chez les parents ou grands parents.

EN FAVEUR D'UNE EMBRYOPATHIE VIRALE

En faveur d'une embryopathie virale, il existe plusieurs cas de rubéole maternelle pendant la gestation (Hugh-Jones ; D. Korn ; J. Balmes ; T. Berge).

Les signes de l'infection maternelle ont été notés à la 4ème semaine (Berge), pendant le premier mois (Balmes), à la 6ème semaine (Korn), à la 8ème semaine (Hugh-Jones). Dans toutes ces observations il existait une amégacaryocytose. Dans trois d'entre elles on retrouve les malformations habituelles les plus fréquentes de l'embryopathie rubéolique : malformations cardiaques (persistance du canal artériel, coarctation aortique) et cataracte uni- ou bilatérale. Dans aucun de ces cas il n'a été trouvé d'aplasie des radius ni d'autre malformation osseuse.

T. Berge a relevé dans la littérature environ 11 cas de purpura néonatal après rubéole maternelle. Dans cinq de ces cas il est fait mention d'une thrombopénie évidente. Dans un cas de Oxorn (1959, cas 2) il existait une cataracte bilatérale, une malformation cardiaque et un purpura thrombocytopénique, l'enfant mourut à la 3ème semaine. Mais le myélogramme n'ayant pas été pratiqué on ne peut affirmer l'origine hypoplasique de la thrombopénie.

Récemment de nouveaux cas de thrombocytopénie néonatale accompagnant une rubéole congénitale ont été rapportés, notamment à la suite de l'épidémie de rubéole qui a sévi aux Etats-Unis en 1964 (S.B. Korones, S.A. Plotkin).

S.A. Plotkin et coll. rapportent 7 cas d'embryopathie rubéolique avec malformations et thrombopénie. Dans les cas 1 et 2 la ponction médullaire (confirmée dans le cas 1 par l'autopsie) a révélé l'absence de mégacaryocyte. L'intérêt de ces observations est accru par le fait que le virus de la rubéole a pu être isolé du naso-pharynx de ces enfants dans les premières semaines après la naissance. Dans le cas n° 2 on a noté au niveau des diaphyses osseuses un trouble de la trabéculatation avec juxtapo-

sition de zones claires et de zones denses et parfois irrégularité des épiphyses. Des images semblables ont été notées par S.B. Korones et coll., A.J. Rudolph et coll. Les deux enfants dont Plotkin et coll. rapportent l'observation sont morts tous deux dans les premiers mois de défaillance cardiaque consécutive aux malformations du coeur. L'un d'eux présentait en outre un glaucome congénital.

Ainsi il apparait, dans l'état actuel des connaissances, que l'étiologie des thrombopénies hypoplasiques (amégacaryocytaires) congénitales est très probablement multiple.

D'un côté il parait presque certain qu'une embryopathie rubéolique peut être la cause de T.A.C. sans aplasie des radius mais avec malformations cardiaques (coarctation aortique et canal artériel notamment) et (ou) oculaires (cataracte, glaucome), ou même sans malformation (cas de D. Korn). Il est possible que suivant la date de l'infection foetale on puisse observer :

- soit malformations + atteinte mégacaryocytaire
- soit atteinte mégacaryocytaire isolée et thrombopénie
- soit peut-être aussi thrombopénie sans atteinte mégacaryocytaire évidente (cas de Korones). Cependant d'autres facteurs que la date de l'infection foetale doivent probablement expliquer les différents tableaux réalisés.

D'un autre côté, certaines T.A.C. avec aplasie des radius et autres malformations notamment osseuses, ou sans malformation, pourraient être d'origine génétique. Il parait en effet difficile d'expliquer, si l'on invoque une cause toxique ou virale, la survenue de deux cas dans une même fratrie à plusieurs années de distance, et encore moins les trois cas d'aplasie radiale bialtérale survenus dans une même famille (deux soeurs et un cousin, observation de Chappell). D'autres études génétiques et étiologiques sur les agénésies radiales en général (et sur celles de la maladie de Fanconi) seraient nécessaires.

C O N C L U S I O N S

A l'occasion d'une nouvelle observation de Thrombopénie mégacaryocytaire congénitale avec aplasie des radius nous avons tenté de résumer, à la lumière de 32 cas décrits, les principaux signes cliniques et biologiques de ce syndrome.

Nous avons ainsi relevé l'existence de malformations associées dans environ $3/4$ des cas. Dans la moitié des cas les malformations comportent une aplasie radiale complète et bilatérale. Enfin il existe $1/4$ des cas sans malformation ni clinique, ni à l'examen anatomo-pathologique.

Le purpura thrombopénique survient dans les premiers jours ou les premiers mois après la naissance, exceptionnellement après le premier semestre. Il s'agit d'un purpura cutané à peu près constant, mais d'intensité très variable, accompagné parfois d'hémorragies muqueuses et viscérales qui constituent une des causes de gravité du syndrome.

La thrombopénie est elle-même très variable en intensité suivant les malades et parfois chez le même malade d'une semaine à l'autre. Son taux ne permet pas de poser un pronostic, car il peut exister un contraste étonnant entre son intensité et l'absence de signe hémorragique, notamment après la période des premiers mois.

A l'opposé il nous a semblé que l'absence totale à plusieurs examens des mégacaryocytes sur les frottis était de très mauvais pronostic. Dans les cas favorables au contraire, les mégacaryocytes, quoiqu'en très petit nombre, sont présents sur les frotiis, et dans certains cas exceptionnels leur retour à la normale a pu être rencontré.

La lignée granulocytaire est soit normale soit hyperplasiée et une "réaction myéloïde" peut se voir au cours de l'évolution : elle a pu faire discuter le diagnostic de leucémie congénitale.

La lignée rouge n'est pas hypoplasique et l'on pourra toujours le vérifier si l'on a soin de répéter les frottis médullaires. Ce fait différencie la T^o A.C. et la maladie de Fanconi dont l'âge de début est également différent.

Il n'a pu être noté aucun parallélisme entre la présence de malformations, notamment l'agénésie des deux radius et la gravité du syndrome hypoplasique et hémorragique. Des enfants avec agénésie radiale peuvent vivre jusqu'à l'âge adulte, d'autres sans malformation ne pas dépasser les premiers jours du fait de l'intensité des hémorragies.

Le traitement reste à trouver. Les corticoïdes, dans les meilleurs cas (ceux où l'amégacaryocytose n'est pas complète), donnent tout au plus une ascension transitoire des plaquettes sanguines, vite épuisée. Les androgènes n'ont pas non plus fait leur preuve. Ces deux traitements doivent cependant être essayés, mais le traitement symptomatique reste très important : transfusions de sang frais recueilli en récipient siliconé, pas trop nombreuses cependant afin d'éviter l'apparition de thrombo-anticorps; gamma globulines, antibiotiques antifongiques, rehydratation, contre d'éventuelles infections intercurrentes. On peut ainsi, si les malformations cardiaques ne sont pas très graves ou sont absentes, espérer passer le cap des premiers mois où la mortalité est la plus élevée. Il semble en effet que les signes hémorragiques s'amendent après les trois à six premiers mois : mais ce n'est pas constant.

L'étiologie n'est pas univoque. Les cas avec malformations cardiaques et oculaires (cataracte, glaucome) doivent faire rechercher une rubéole maternelle au cours des deux premiers mois de la gestation.

Par contre les cas survenus dans une même fratrie et ceux atteints d'aplasie radiale complète bilatérale, malformation ici très fréquente, stéréotypée, retrouvée aussi (bien que moins fréquemment) dans la maladie de Fanconi, évoquent une origine génétique. Cependant si 1/4 des cas de Throm-

bopénie amégacaryocytaire congénitale avec aplasie radiale comptent un frère ou une soeur atteint de la même affection, on n'a encore jamais noté ni consanguinité, ni atteinte des ascendants (hormis la légère anomalie du radius constatée chez un oncle de notre petit malade). On ne peut donc exclure la possibilité d'une embryopathie toxique et surtout virale et une enquête complète dans ce sens doit être effectuée également devant toute agénésie du radius avec ou sans modification sanguine.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. J. BERNARD

M. G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

M. J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

I - PURPURA THROMBOPENIQUE AMEGACARYOCYTAIRE CONGENITAL. (Observations analysées).

- 1 - BAIRES (J.), IZARN (P.), BAIRES (J.L.), NAVRATIL (F.), DAYAN (L.). -
Thrombo-cytopénies du nouveau-né. Observations recueillies de janvier 1961 à mai 1963 à la Clinique Obstétricale du C.H.U. de Montpellier.
PEDIATRIE, LYON, 1964, 19, 4, 465.
- 2 - BELL. (A.D.), MOLD (J.W.), OLIVER (R.A.M.), SHAW (S.). -
Study of transfused platelets in a case of congenital hypoplastic thrombocytopenia.
BRIT. Med. J. 1956, II, 22, p. 692, sept.
- 3 - BERGE (T.), BRUNHAGE (F.L.), NILSSON (L.R.). -
Congenital hypoplastic thrombocytopenia in rubella embryopathy.
Acta Paediatrica, 1963, 52, 349.
- 4 - BERNARD (J.), BOIVIN (P.), CAEN (J.). -
Les cytopénies hypoplasiques congénitales dissociées ; purpura thrombopénique congénital avec mégacaryocytopénie ; neutropénie congénitale.
Sem. Hôp. Paris, 1956, 32, 1597.
- 5 - BERNHARD (W.G.), GORE (I.), KILBY (R.A.). -
Congenital leukemia.
Blood, 1951, 6, 990.
- 6 - BERNHEIM (M.), MONNET (P.), GERMAIN (D.). -
La thrombopénie hypoplastique amégacaryocytaire congénital.
(Étude de 3 nouveaux cas et revue de la littérature).
Pédiatrie, Lyon, 1963, 18, 4, 367.

7 - CHAPPELL (B.S.). -

Transposition of external genitalia in a case with Fanconi type deformity.

The J. of Urology 1958, 79, 115.

8 - EMERY (J.L.), GORDON (R.R.), RENDLE-SHORT (J.), VARADI (S.), WARRACK (A.J.N.)

Congenital amegacaryocytic thrombocytopenia with congenital deformities and a leukemoid blood picture in the newborn.

Blood, 1957, 12, 567.

9 - GREENWALD (H.M.) and SHERMAN (I.). -

Congenital essential thrombopenia.

Amer. J. Dis. Child. 1929, 38, 19.

10 - GROSS (H.), GROH (C.), WEIPPL (G.). -

Kongenitale hypoplastische. Thrombopenie mit. Radinsaplasie.

Neue Osterr Zschft für Kinderheilk. 1956, 1, 574.

11 - HUGH-JONES (K.), MANFIELD (P.A.), BREWER (H.F.). -

Congenital thrombocytopenic purpura.

Archiv. Dis. Child. 1960, 35, 146.

12 - KORN (D.). -

Congenital hypoplastic thrombocytopenia.

Report of a case and review of the litterature.

Amer. J. Clin. Path., 1962, 37, 405.

13 - LANDOLT (R.F.). -

Kongenitale (neonatale). Thrombopenien.

Helv. Paed. Acta, 1948, 3, 3.

14 - NILSSON (L.R.), LUNHOLM (G.). -

Congenital thrombocytopenia associated with aplasia of the radius.

Acta Paediatrica, 1960, 49, 3, 291.

15 - PLOTKIN (S.A.), OSKI (F.A.), HARTNETT (E.N.), HERVADA (A.R.), FRIEDMAN (S.), GOWING (J.). -

Some recently recognized manifestations of the rubella syndrome.

The J. of Ped., 1965, 67, 182.

16 - RUBIN (S.L.). -

A case of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia with leukemoid blood picture and congenital deformities.

ARCH. of PEDIATRICS, N.Y., 1959, 76, 6, 251.

17 - SHAW (S.), OLIVER (R.A.M.). -

Congenital hypoplastic thrombopenia with skeletal deformities,
in siblings.

Blood, 1959, 14, 4, 374.

18 - STEFANINI (M.), DATESHEK (W.). -

The hemorrhagic disorders (Grunc & Stratton. Ed., N.Y.), 1955,
p. 107.

19 - TONZ (O.), KELLER (H.), COTTIER (H.). -

Beitrag Zum. Syndrom der Kongenitalen.

Megacaryocytopénie mit Radius aplasie.

Helv. Paed. Acta, Basel. 1960, 15, 1, 1.

20 - VESLOT (J.), AUBERTIN (D.). -

Purpura néonatal. A propos d'une observation de thrombopénie
hypoplastique congénitale.

Le nourrisson, 1956, 44, 211.

21 - ZETTERSTROM (R.), STRINDBERG (B.). -

Sporadic congenital spherocytosis associated with congenital
hypoplasie thrombocytopénia and malformations.

Acta. Paed. 1958, 47, 14 :

AUTRES REFERENCES.

- 22 - AKERREN (Y.), REINAND (T.). -

Thrombocytopenia in the newborn period.
Acta Med. Scand., 1950, Suppl. 246, 281.

- 23 - ALAGILLE (D.), MENACHE (O.). -

Les thrombopénies néo-natales.
Sem. Hôp. Paris. Ann. Ped., 1958, 34, 42, 2.167.

- 24 - ANTHONY (B.), KRIVIT (W.). -

Néonatal thrombocytopénic purpura.
Pediatrics, 1962, 30, 5, 776.

- 25 - AUZEPEY (Ph.), BOIVIN (P.). -

Le purpura thrombocytopénique hypoplasique congénital.
La Méd. Inf., 1962, 69, 10, 611.

- 26 - APLASIES MEDULLAIRES CONSTITUTIONNELLES.

La Méd. Inf., 1962, 69, N° 10.

- 27 - BOIVIN (P.), BOUSSER (J.), ROBINEAUX (R.), PRINGUET (G.). -

Ancytopénie avec malformations multiples (Syndrome de Fanconi)
Présentation de 3 nouveaux cas et revue de la littérature.
Arch. Eses. Ped., 1958, 15, 10, 1.289.

- 28 - BRISSON (M.J.). -

Les thrombopénies néo-natales.
Thèse Paris, 1960, n° 186.

- 29 - ESTREN (S.), DAMESHEK (W.). -

Familial hypoplastic anemia of childhood.
Am. J. Dis. Child. 1947, 73, 671.

- 30 - FANCONI G. -

Familiare infantile perniziosartige anämie Jahrl f. Kindh.
1927, 117, 257.

- 31 - FRUHLING (L.), ROGER (S.), JOBARD (P.). -

L'hématologie normale de l'embryon, du foetus et du nouveau-né humains et Sâng, 1949, 20 p. 267 et 313

- 32 - GARRETT (J.V.). -

Neonatal purpura with platelet iso-antibody in maternal serum.
LANCET, 1960, 1, 7.123.

33 - GUTTFREUND (A.). -

Zweifalle von Morbus Werlhof in Säuglingsalter.
Monatt. für Kinderhkd, 1953, 55, 436.

34 - HAUSER (F.). -

Über hereditäre und symptomatische congenitale thrombopenie.
Ann. Pediat. Basal, 1948, 171, 86.

35 - KEIKEL (H.V.A.). -

Aplasia and hypoplasia of the radius. Studies on 64 cases and on epiphysal transplantation in rabbits with imitated defect.
Acta Orthop. Scand., 1959, Supplem. 39 ; 155 p.

36 - JEUNE (M.), GERMAIN (D.). -

Les granulopénies et thrombocytopénies néonatales par hypoplasie médullaire.
Nouv. Rev. Fse. Hemat. 1964, 4, 1, 146.

37 - KAPLAN (E.). -

Congenital and neo-natal thrombocytopénie purpura.
J. Pediatrics, 1959, 54, 644.

38 - KHO (L.K.), MARKUM (A.H.). -

Pure aplastic amegacaryocytic thrombocytopenic purpura.
Ann. Pediat., Basal, 1962, 199, n° 3-4.

39 - KORONES (S.B.), AINGER (L.E.), MONIF (G.R. 6), ROANE (J.), SEVER (J.L.), FUSTE (F.). -

Congenital rubella syndrome : new clinical aspects with recovery of virus from affected infants.
The J. of Ped., 1965, 67, 166.

40 - LORTHOLARY (P.). -

Données hématologiques normales en pédiatrie
In Actualités Pédiatriques Pr. M. LELONG.
Vème série, p. 265. (Doin Ed.).

41 - LUNDHOLM (G.). -

Congenital manus vara.
Act. orthop. Scandin. 1960, 30, 3, 207.

42 - LUNDSTROM (R.). -

Rubella during pregnancy.
Act. Paedial, 1962. Suppl. 133.

43 - MOULIN (Y.). -

Contribution à l'étude de l'anémie de Fanconi.
Thèse LYON, 1959, n° 176, 135 p.

44 - MOULINIER (J.). -

Iso-immunisation maternelle anti-plaquettaire et purpura néo-natal. Le système de groupe plaquettaire. "Duzo".
VIème Congrès de la Soc. Europ. Hematol. Copenhague, sept. 1957.

45 - MOULINIER (J.). -

Les purpuras "immunologiques" du nouveau-né.
Nelle. Rev. Fse. Hémat., 1964, 4, 1, 164.

46 - NAJEAN (Y.), ARDAILLOU (N.). -

Etude de la durée de vie des plaquettes marquées au radiochrome dans le purpura thrombopénique.
Sem. Hôp. Paris., 1964, 40, 7, 395.

47 - OXORN (H.). -

Rubella and pregnancy. A study of 47 cases.
Am. J. Obstetr. Gynec. 1959, 77, 628.

48 - PEREYRE (J.). -

Deux observations d'anémie cryptogénétique associées à des malformations chez le nourrisson.
Rapport avec l'anémie de Fanconi.
Thèse PARIS, 1961, n° 94.

49 - RODRIGUEZ (S.U.), SANFORD (L.), HILLER (M.C.). -

Neonatal thrombocytopenia associated with antepartum administration of thiazide drugs.
New Engl. J. of Med. Boston. 1964, 270, 17, 881.

50 - SANSONE (G.). -

Sorpora thrombopenica del lattante associata a malformazione multiple ed. a spicata suscettibilità alle infezioni.
Rapporti con la sindrome di Aldrich.
Minerva Pediatr. Torino. 1958, 10, 677.

51 - STADLER (H.E.), SCHMOYER (M.R.), WORLEY (J.P.). -

Neonatal amegacaryocytic thrombocytopenia.
ARCH. PED., 1959, 76, 450.



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante

PARIS - V •

Téléphone : ODÉon 58-90